

**Un cas de pneumonie lymphoïde interstitielle
traité par des immunosuppresseurs**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Rudolf ZUBLER

de Hunzenschwil AG

Thèse No 3392

Bâle

Schwabe & Co · Editeurs

1974

**Un cas de pneumonie lymphoïde interstitielle
traité par des immunosuppresseurs**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Rudolf ZUBLER
de Hunzenschwil AG

Thèse No 3392

Bâle

Schwabe & Co. Editeurs

1974

*La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur
Peter Miescher et du professeur Yusuf Kapanci, autorise
l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là
émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 28 mars 1974

*Le doyen
William Geisendorf*

Thèse No 3392





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545931_0058

Résumé. Les auteurs décrivent un cas de pneumonie lymphoïde interstitielle. L'évolution spontanée ainsi que sous médication de prednisone (une année) a été rapidement progressive. Un traitement par des immunosuppresseurs cytotoxiques (azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide) associé à de faibles doses de prednisone a été suivi d'une amélioration étonnante. A deux reprises, une interruption du traitement a été suivie d'une rechute. La discussion porte sur les implications pathogéniques de ce résultat.

Summary. A case is reported of lymphoid interstitial pneumonia exhibiting a rapidly progressive course both without treatment and under one-year prednisone medication. Subsequent immunosuppressive therapy with cytotoxic drugs (azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide) combined with low doses of prednisone led to a striking and continuing improvement of the patient's symptoms and signs as well as of the functional tests. On two occasions discontinuation of this treatment was followed by prompt relapse of the disease. The pathogenesis is discussed in the light of this result.

Parmi les pneumopathies interstitielles primitives, différentes variantes ont été caractérisées d'après leur image histologique. Ce travail porte sur l'évolution d'un cas de pneumonie lymphoïde interstitielle [1] traité depuis 5 ans par des immunosuppresseurs. Cette va-

riante est rarement citée dans la littérature [2]. L'évolution clinique de cette affection est lente, mais progressive et finalement fatale. On ne connaît pas de traitement efficace. La pneumonie lymphoïde interstitielle s'est révélée particulièrement résistante à la prednisone [3]. Dans notre cas, un traitement par des immunosuppresseurs cytotoxiques (azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide) et des faibles doses de prednisone a produit une amélioration étonnante.

Histoire clinique

P. A., 38 ans, employé de bureau, est arrivé à l'Hôpital cantonal en février 1967 pour investigation d'une dyspnée progressive à l'effort dont il souffrait depuis 4 ans. Les 3 dernières années, il a cessé de fumer les 20 cigarettes par jour qu'il fumait depuis l'âge de 17 ans. A part la dyspnée, Monsieur A. a toujours été en bonne santé.

Au moment de l'hospitalisation, la dyspnée se manifeste même au repos. Au status, on note un bon état général, mais une discrète cyanose et une fréquence respiratoire au repos de 22/min. L'examen des fonctions pulmonaires (Tab. 1) révèle une diminution des volumes et des fonctions mécaniques, ainsi qu'une nette désaturation artérielle en O₂ et une diminution de la capacité de diffusion (DL_{CO}) à 50% de la valeur normale. L'inhalation d'oxygène à 100% pendant 8 min élève la saturation artérielle à 95%.

La radiographie du thorax, le cathétérisme cardiaque et l'angiocardioraphie ne présentent pas un aspect pathologique à cette époque. L'analyse du laboratoire donne comme seules valeurs pathologiques une polyglobulie de 5,8 millions/mm³ et une hémoglobine de 19,0 g%. Vu l'absence d'un shunt intracardiaque et d'une anomalie grossière des artères pulmonaires, on conclut que le résultat pathologique des fonctions pulmonaires est dû à une lésion alvéolo-capillaire.

Tableau 1. Fonctions pulmonaires

	Valeurs normales	Avant le traitement		Prednisone depuis nov. 67	Immunosuppresseurs depuis nov. 68	
		févr. 67	nov. 67	nov. 68	déc. 69	mai 73
Capacité vitale mesurée (cm ³)		2850	2700	2850	3360	4050
Capacité vitale % de la norme	100	69,5	66,0	69,0	86,0	+ 100
Volume résiduel						
Capacité totale × 100%	20-35	29,5	30,0	30,0	30,0	34,0
Volume exp. max./sec						
Capacité vitale × 100%	75-85	79,0	63,0	67,5	70,5	75,0
Ventilation max. (l/min)	120	85	65	73	90	121
Diffusion au CO ss (DL _{CO}) (ml/min/mm Hg)	19	10,6	7,1	6,9	11,2	9,2
SaO ₂ (%)	94	87,5	81,5	87,5	-	94,0
PaCO ₂ (mm Hg)	38-40	36,6	32,4	39,0	-	40,0
CO ₂ total (mEq/l)	24-26	29,5	23,0	24,7	-	25,0

L'état respiratoire s'aggrave progressivement dans la période après l'hospitalisation, avec développement d'une orthopnée marquée. Une nouvelle hospitalisation s'avère nécessaire 10 mois plus tard (en novembre 1967). Le patient est dyspnéique et montre une cyanose marquée; il a perdu 7 kg. Au status, on note: tension artérielle 120/80 mm Hg, pouls 85/min, pas de fièvre, respiration au repos 24/min, cyanose des lèvres et des extrémités, doigts en baguettes de tambour, submatité des bases pulmonaires à la percussion, râles fins sous-crépitaux diffus sur les deux plages à l'auscultation.

L'électrocardiogramme montre un axe à 90 degrés, une arythmie sinusale avec extrasystoles. Sur la radiographie du thorax, on voit une image trabéculo-nodulaire diffuse sur les deux poumons, plus dense aux bases. L'examen des fonctions pulmonaires (Tab. 1) montre une pénétration de toutes les valeurs. Le cathétérisme cardiaque donne cependant des valeurs normales.

Analyses de laboratoire: vitesse de sédimentation 1 mm après 1 h 2 mm après 2 h, globules rouges 6,4 millions/mm³, hémoglobine 20 g%, valeur d'hématocrite 62,5%, globules blancs 7750/mm³ avec une répartition normale. L'électrophorèse sérique est normale. La recherche des facteurs rhumatoïde et antinucléaire sériques, de même que différents tests de fixation du complément pour virus sont négatifs.

Cette fois, on pratique une *biopsie pulmonaire* par thoracotomie droite. Le diagnostic pathologique est: «*pneumonie lymphocytaire interstitielle en pleine activité évolutive*». En résumant le rapport détaillé, on note: les 3 fragments provenant des 3 lobes montrent chacun une infiltration lymphocytaire massive des septa alvéolaires (Fig. 1) et des parois bronchiques. L'infiltration se fait par endroits en manchons péricapillaires et périveineux en images d'artériolites et de phlébites (Fig. 2). Les grandes artères ne sont pas touchées. Il y a des follicules lymphoïdes avec centres clairs. Une fibrose interstitielle, plus avancée au lobe inférieur, se développe à côté de l'inflammation. En outre, il y a par endroits une hyperplasie de l'épithélium alvéolaire avec desquamation intra-alvéolaire. Quelques granulomes gigantomaculaires de type à corps étranger semblent se former autour des fibres élastiques détruites et imprégnées de fer.

Vu l'évolution défavorable de cette pneumonie interstitielle chronique, on commence un traitement à la prednisone à raison de 40 mg tous les 2 jours. Subjectivement, Monsieur A. se sent un peu mieux.

Un contrôle après une année de traitement, en novembre 1968, ne montre cependant pas de changement. Une augmentation du poids de 6 kg est attribuée à la prednisone. La dyspnée, les données de l'examen clinique, la radiographie du thorax et les fonctions pulmonaires (cf. Tab. 1) ne sont pas améliorées. De plus, le cathétérisme cardiaque montre une légère augmentation des pressions pulmonaires par rapport au dernier contrôle: pression



Fig. 2. Infiltration lymphocytaire périvasculaire dense, avec obscurcissement de la structure alvéolaire autour du vaisseau (coloration Giemsa; 120 fois).

systolique dans l'artère pulmonaire 34 mm Hg, pression diastolique 19 mm Hg, pression moyenne 24 mm Hg. Etant donné que le traitement par la prednisone seule n'a pas amené une amélioration de l'état pulmonaire et vu l'aspect lymphocytaire des lésions histologiques, on commence une thérapie immunosuppressive à l'azathioprine, à raison de 100 mg/jour, associée à de faibles doses de prednisone (10 mg/jour). Le médecin traitant remarque après 4 semaines déjà une amélioration de la dyspnée et de l'état général.

Au mois d'avril 1969, une orchite-épididymite gauche nécessite une interruption de la thérapie immunosuppressive. Après un mois de traitement aux antibiotiques, l'infection a disparu, mais la symptomatologie pulmonaire s'est aggravée. L'état pulmonaire s'améliore de nouveau après la reprise de l'azathioprine.

Lors d'une récurrence d'orchite-épididymite gauche, en décembre 1969, on pratique une hémicastration gauche à l'Hôpital cantonal. L'intervention se passe sans complication. Il n'y a pas d'interruption du traitement immunosuppresseur. L'examen pathologique montre une orchite avec épididymite phlegmoneuse aiguë non spécifique. Les cultures urinaires pour le Bacille de Koch sont restées négatives.

L'examen des fonctions pulmonaires (cf. Tab. 1) fait à cette occasion montre pour la première fois une amélioration importante de toutes les valeurs. Le malade se porte très bien jusqu'en février 1972, où l'apparition d'une furonculose nécessite pour la deuxième fois une interruption de la thérapie immunosuppressive. La furonculose est traitée avec succès par 2 injections de 10 ml de γ -globulines à 3 semaines d'intervalle. Déjà 4 semaines après l'arrêt de l'azathioprine, on note une réapparition de la dyspnée. Par la suite, l'état respiratoire se péjore jusqu'au moment de la deuxième reprise de l'azathioprine.

Comme un traitement prolongé s'avère nécessaire, on décide d'alterner l'azathioprine avec d'autres immunosuppresseurs afin d'éviter une adaptation métabolique à ce médicament. Le schéma thérapeutique depuis avril 1971 est le suivant: prednisone: 20 mg 3 fois par semaine associée pendant les mois pairs à l'azathioprine à raison de 100 mg/jour, 6 jours de la semaine; associée pendant les mois impairs au méthotrexate à raison de 5 mg le lundi, 2,5 mg le mercredi et 5 mg le vendredi.

Le malade nous annonce après 8 mois que son état pulmonaire est meilleur pendant les mois d'azathioprine, alors qu'il se sent fatigué et dyspnéique pendant les mois de méthotrexate. Le méthotrexate est alors remplacé par du cyclophosphamide à raison de 750 mg par semaine, administrés en 3 doses de 100 mg et 3 doses de 150 mg. Les contrôles réguliers montrent que l'amélioration de l'état pulmonaire se maintient. Au printemps 1972, on note encore des râles fins sous-crépitaux aux deux bases.

Pour la première fois, l'auscultation pulmonaire redevient physiologique en mai 1973. Lors de ce contrôle, le patient se présente en excellent état général. Il ne se plaint même plus de dys-

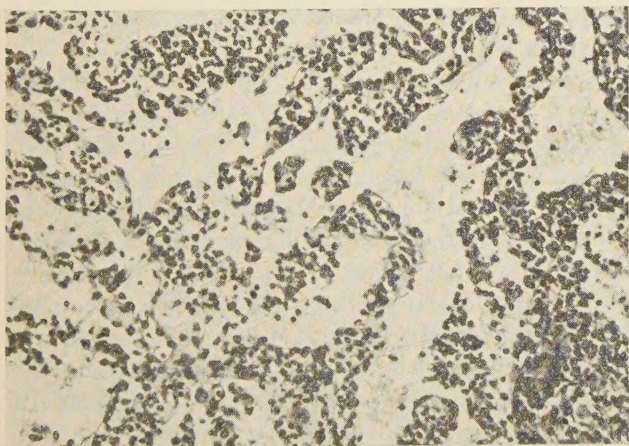


Fig. 1. Infiltration lymphocytaire dense des septa alvéolaires, avec quelques lymphocytes dans la lumière des alvéoles (coloration HPS; 320 fois).

pnée à l'effort. La cyanose, les doigts en baguettes de tambour et les râles pulmonaires ont complètement disparu. La radiographie du thorax montre encore quelques opacités réticulaires compatibles avec une fibrose cicatricielle.

Les fonctions pulmonaires sont devenues normales pour toutes les valeurs, sauf pour la capacité de diffusion (DL_{CO}) (cf. Tab. 1). La saturation artérielle en O_2 est normale. La seule constatation pathologique de l'analyse de laboratoire est une discrète glycosurie avec une glycémie veineuse à jeûn de 1,55 g/l.

Le traitement est continué à des doses réduites: prednisone, 15 mg 3 fois par semaine, associée pendant les mois pairs à l'azathioprine à raison de 100 mg/jour, 5 jours de la semaine; associée pendant les mois impairs au cyclophosphamide à raison de 100 mg/jour, 6 jours de la semaine. En janvier 1974, Monsieur A. se porte toujours bien. On note l'absence d'une glycosurie et une glycémie veineuse à jeûn de 0,96 g/l sans qu'il y ait eu de traitement anti-diabétique.

Discussion

Le cas décrit dans ce travail est un exemple typique de pneumonie lymphoïde interstitielle (PLI). Cette affection peut atteindre les deux sexes à tout âge. Elle se manifeste cliniquement par une dyspnée progressive, souvent accompagnée d'une toux sèche. L'examen montre peu de signes physiques, à part des râles fins; dans la moitié des cas environ, on voit une cyanose et des doigts en baguettes de tambour. Des opacités pulmonaires réticulo-nodulaires sur la radiographie reflètent les infiltrats interstitiels [3]. Une gammopathie polyclonale est souvent décrite, mais elle n'est pas obligatoire [4]. Il est à noter que, dans notre cas, l'électrophorèse est normale.

Sur le plan histologique, cette pneumopathie est caractérisée par un infiltrat interstitiel mixte à large prédominance lymphocytaire, avec formation de follicules lymphoïdes à centres clairs [1]. Le diagnostic différentiel histologique peut être difficile entre la PLI, un lymphome à localisation pulmonaire et une participation pulmonaire de la maladie de Sjögren [4], mais le tableau clinique et l'évolution permettent d'éliminer ces diagnostics dans notre cas.

La position nosologique de la PLI nécessite quelques commentaires. Le clinicien avait tendance à baser le diagnostic de toutes les pneumonies interstitielles sur l'existence de «troubles de diffusion» d'une part, et sur la «fibrose pulmonaire» objectivée par la radiographie, d'autre part. Par ailleurs, en tenant compte de l'évolution rapide de certains cas, le terme «syndrome de Hamman-Rich» est employé. Ces critères se sont avérés insuffisants, car la manifestation clinique d'un processus interstitiel diffus est limitée et beaucoup de chemins mènent au stade final de la fibrose. Il est donc nécessaire d'ajouter d'autres critères pour établir un diagnostic plus nuancé. En ce qui concerne les pneumonies interstitielles primitives, la biopsie pulmonaire nous permet aujourd'hui de distinguer les formes suivantes [5]:

1. pneumonie interstitielle banale
2. pneumonie interstitielle banale avec bronchiolite oblitérante

3. pneumonie desquamative interstitielle
4. pneumonie lymphoïde interstitielle
5. pneumonie interstitielle à cellules géantes.

Ce travail est consacré à la pneumonie lymphoïde interstitielle (PLI). Il a été suggéré qu'il s'agit d'une entité nosologique dont nous ignorons toujours l'étiopathogénie.

En ce qui concerne l'expérimentation animale, il n'y a pas de modèle valable. On peut noter une certaine ressemblance entre les pneumopathies interstitielles humaines et la pneumopathie interstitielle du lapin produite par l'injection d'adjuvant complet de Freund [6]. Il semble donc que des phénomènes immunologiques peuvent produire des lésions pulmonaires interstitielles. Dans le modèle avec l'adjuvant de Freund, l'immunité cellulaire semble dominer dans la pathogénèse des réactions locales, mais le mécanisme exact de la lésion n'est pas connu; en particulier, nous ne savons pas s'il s'agit seulement de phénomènes hétéro-immuns contre des antigènes mycobactériens, ou si des phénomènes auto-immuns s'y ajoutent.

L'analyse histologique de la PLI permet de suggérer que le processus pathologique débute autour des petits vaisseaux (capillaires et postcapillaires). En effet, on trouve des petits foyers frais autour des capillaires présentant des cellules endothéliales très enflées; ces capillaires sont entourés d'un manchon d'éléments lymphoïdes. L'oblitération et la destruction des capillaires sont visibles dans des foyers plus avancés, avec développement de fibrose à l'endroit de la lésion. Ce processus inflammatoire périvasculaire ressemble étroitement à celui qu'on trouve dans la thyroïdite auto-immune expérimentale et la thyroïdite de Hashimoto, ainsi que dans la maladie de Sjögren [4, 5], c'est-à-dire des processus inflammatoires dans la pathogénèse desquels des phénomènes auto-immuns à caractère d'hyper-sensibilité retardée (cellules T) paraissent être impliqués [7, 8, 9]. Une participation de mécanismes immuns humoraux (lymphocytes B) n'est cependant pas exclue dans les exemples cités, de même que dans la PLI, car autrement on ne saurait pas expliquer l'apparition de structures folliculaires à centres clairs.

Nous ne possédons pas d'information objective quant à un éventuel mécanisme auto-immun dans les pneumopathies interstitielles. On n'a jamais mis en évidence l'immunité cellulaire contre un antigène pulmonaire, ni des auto-anticorps spécifiques d'organe.

Des phénomènes immunologiques non spécifiques, tels que le facteur rhumatoïde et le facteur antinucléaire, ont été signalés dans certains cas [10], ainsi que dans un cas de PLI [11]. Cependant ces réactions peuvent accompagner plusieurs processus inflammatoires chroniques; leur rôle dans la pathogénèse n'est pas certain. Il faut noter que, dans notre cas, leur recherche a été négative. Si la chronicité de la maladie, ainsi que l'absence apparente de facteurs exogènes, paraissent rap-peler un processus auto-immun, il faut néanmoins sa-

voir que des antigènes exogènes peuvent produire des phénomènes identiques, s'ils persistent (antigène viral, par exemple).

Pour le moment, il manque même l'information objective permettant d'incriminer un processus immunologique, soit contre un antigène autologue, soit contre un antigène hétérologue. En tenant compte de ce bilan négatif d'analyses concernant la pathogénie de la PLI, il semble justifié de prendre en considération les résultats des différentes approches thérapeutiques.

Tout d'abord, il faut retenir que les stéroïdes sont d'une efficacité douteuse [3]. Dans notre cas, leur inefficacité a été totale. Or, les stéroïdes sont très peu efficaces dans des phénomènes immunologiques de type retard, alors que des processus dus à des anticorps répondent en général assez bien [12]. D'après ces résultats thérapeutiques, il est peu probable que des anticorps jouent un rôle important dans la pathogénie de la lésion pulmonaire interstitielle.

Les agents immunosuppresseurs cytotoxiques, tels que l'azathioprine, le méthotrexate et le cyclophosphamide sont connus pour agir préférentiellement sur l'immunité retard [12]. Il est donc intéressant de noter une régression continue de la lésion pulmonaire sous l'influence de ces agents, avec rechute de l'état pulmonaire à deux reprises, consécutive à l'arrêt de la médication. En tenant compte de l'image histologique, cette susceptibilité de la lésion à une médication immunosuppressive nous semble constituer un argument en faveur d'un mécanisme immunologique de type retard (cellules T).

Si nos connaissances restent très limitées quant à l'étiopathogénèse de la PLI, l'observation de notre cas permet néanmoins de proposer un traitement immunosuppresseur. En effet, l'évolution spontanée de cette affection est caractérisée par une détérioration progressive de l'état pulmonaire. Le cas décrit a présenté une évolution pareille avant l'instauration du traitement immunosuppresseur, ainsi qu'à deux reprises après interruption de ce traitement. L'amélioration sous ce traitement a été lente, mais elle a finalement conduit à une disparition complète de la dyspnée avec normalisation

de l'auscultation, de la capacité vitale et de la saturation artérielle en O₂. L'amélioration radiographique ne pouvait être complète puisque des foyers de fibrose pulmonaire étaient déjà évidents à la biopsie avant le commencement du traitement immunosuppresseur.

Il faut relever que ce traitement comporte des risques considérables [12]. Mais puisque le risque de la maladie apparaît bien plus grand, il semble justifié d'appliquer ce traitement à la pneumonie lymphoïde interstitielle.

1. Carrington C. B. et Liebow A. A.: Lymphocytic interstitial pneumonia. *Amer. J. Path.* 48, 36a (1966).
2. Greenberg S. D., Haley M. D., Jenkins D. E. et Fischer S. P.: Lymphoplasmacytic pneumonia with accompanying dysproteinemia. *Arch. Path.* 96, 73-80 (1973).
3. Liebow A. A. et Carrington C. B.: The interstitial pneumonias. In: Simon M., Patchen E. J. et LeMay M.: *Frontiers of pulmonary radiology*, p. 102-141. Grune & Stratton, New York 1969.
4. Liebow A. A. et Carrington C. B.: Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med. Clin. N. Amer.* 57, 809-843 (1973).
5. Liebow A. A.: New concepts and entities in pulmonary disease. In: Liebow A. A. et Smith D. E.: *The lung*, p. 332-365. The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1968.
6. Moore R. D. et Schoenberg M. D.: Modification of cellular proliferation of the reticulo-endothelial system in the rabbit. *Exp. Cell Res.* 30, 301-310 (1963).
7. Spiegelberg H. L. et Miescher P. A.: The effect of 6-mercaptopurine and methotrexate on experimental immune thyroiditis in guinea pigs. *J. exp. Med.* 118, 869-890 (1963).
8. Lamki L., Row V. V. et Volpé R.: Cell-mediated immunity in Grave's disease and in Hashimoto's thyroiditis as shown by the demonstration of migration inhibition factor (MIF). *J. clin. Endocr.* 36, 358-364 (1973).
9. Cummings N. A., Schall G. L., Asofsky R., Anderson L. G. et Talal N.: Sjögren's syndrome - newer aspects of research, diagnosis, and therapy. *Ann. intern. Med.* 75, 937-950 (1971).
10. Turner-Warwick M. et Haslam P.: Antibodies in some chronic fibrosing lung diseases. I. Non organ-specific autoantibodies. *Clin. Allergy* 1, 83-95 (1971).
11. Halprin G. M., Ramirez R. J. et Pratt P. C.: Lymphoid interstitial pneumonia. *Chest* 62, 418-423 (1972).
12. Miescher P. A., Gerebtzoff A. et Lambert P. H., in: Miescher P. A.: *Immunosuppressive therapy. Proceedings of the international Wiesbaden symposium 1972*, p. 13-56. Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1973.

